

Grelina — nowe perspektywy dla kardiologii?

Ghrelin — a new perspective in cardiology?

Jan Ruxer¹, Agnieszka Siejka² i Jerzy Loba¹

¹Klinika Diabetologii i Chorób Metabolicznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

²Zakład Endokrynologii Doświadczalnej i Diagnostyki Hormonalnej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Abstract

Ghrelin is a 28 amino-acid peptide secreted in the stomach that is the strongest orexigenic hormone discovered so far. Ghrelin seems to be involved in the pathogenesis of obesity, anorexia nervosa and cachexia. Furthermore, ghrelin levels are negatively correlated with the degree of insulin resistance, blood pressure and the prevalence of type 2 diabetes. The role of ghrelin in the regulation of cardiovascular function is discussed. (Folia Cardiol. 2005; 12: 531–537)

ghrelin, cardio-vascular effects

Wstęp

Grelina jest 28-aminokwasowym peptydem, którego szczególną cechą jest obecność bocznego łańcucha oktanylowego w pozycji Ser3 [1]. Gen dla ludzkiej greliny jest zlokalizowany w chromosomie 3 (3p25-26) i posiada 4 eksony i 3 introny. Ma długość 511 par zasad (bp) cDNA koduje 117-aminokwasową preprogrelinę, która ulega rozkładowi na 23-aminokwasową sekwencję sygnałową i 94-aminokwasową progrelinę. Ta ostatnia natomiast składa się z właściwej 28-aminokwasowej greliny i N-końcowego 66-aminokwasowego fragmentu. Transkrypt jest modyfikowany przez alternatywne składanie (*splicing*) do różnych końcowych peptydów, głównie greliny i des-Gln(14)-greliny [2]. Przed wydzieleniem z komórek część greliny ulega estryfikacji w cytoplazmie. Proces ten jest niezbędny do wiązania się z receptorem i uzyskania aktywności biologicznej peptydu. We krwi ludzi

grelina występuje głównie w formie nieacylowanej (UAG, *unacylated ghrelin*), w znacznie mniejszym zaś stopniu w formie acylowanej (AG, *acylated ghrelin*) — ta ostatnia stanowi około 3–4% całkowitej puli krążącej greliny [3].

Występowanie greliny i jej receptora

Grelinę wytwarza jeden rodzaj komórek śluzówki żołądka (tzw. *X/A-like cells*, zwanych obecnie komórkami Gr). W żołądku komórki produkujące grelinę pozostają w ścisłym kontakcie z siecią naczyń włosowatych. Gastrektomia powoduje 70–80-procentowe obniżenie stężenia krążącej greliny [2–5]. W mniejszym stopniu komórki produkujące grelinę występują w obrębie dalszych części jelita cienkiego [2–4].

Obecność greliny wykazano także w innych narządach, m.in. w: podwzgórzu, przysadce, komórkach układu immunologicznego, płucach, łożysku, jajnikach, jądrach, nerkach i trzustce oraz w tkankach transformowanych nowotworowo (gruczolaki przysadki, guzy neuroendokrynne, raki tarczycy, w tym rak rdzeniasty, guzy endokrynne trzustki, guzy płuc). W badaniach przeprowadzonych na gryzoniach i wśród ludzi wykazano, że miejsca wiążące grelinę i inne tzw. związki pobudzające wydzielanie hormonu wzrostu (GHSs, *growth hormone secretagogues*) występują powszechnie w układzie sercowo-naczyniowym [6–8].

Adres do korespondencji: Dr med. Jan Ruxer
Klinika Diabetologii i Chorób Metabolicznych UM w Łodzi
Uniwersytecki Szpital Kliniczny Nr 1 w Łodzi
ul. Kopcińskiego 22, 90–153 Łódź
tel./faks (0 42) 678 64 80, e-mail: ruxer@poczta.fm
Nadesłano: 28.01.2005 r. Przyjęto do druku: 5.05.2005 r.

Receptor wspólny dla greliny i GHSs (GHS-R, *growth hormone secretagogues receptor*) odkryto w 1996 roku. Posiada on siedem domen przezbłonowych i należy do rodziny receptorów sprzężonych z białkami G. Gen dla GHS-R zlokalizowany jest w chromosomie 3 (3q26.2). Obecnie poznano dwie formy receptora powstałe przez alternatywne składowanie (*splicing*): GHS-R1a — 366-aminokwasowy, uważany za właściwy receptor dla greliny oraz GHS-R1b — 289-aminokwasowy, o którym dotychczas nie wiadomo, czy istnieje *in vivo* [2].

Prawdopodobnie GHS-R1a nie jest jedynym receptorem, z którym wiąże się grelina. Stwierdzono obecność innych miejsc wiązania dla greliny (*binding sites*) — w przysadce, tarczycy, a także w sercu, naczyniach i innych tkankach. Sugeruje się, że ten nowy podtyp receptora może mieć znaczenie w transmisji niektórych działań greliny [2, 4]. Uważa się, że miejscem wiązania dla greliny może być także CD36, będący receptorem *scavenger* typu B (*macrophage scavenger receptor type B*), który ma znaczenie w metabolizmie kwasów tłuszczowych i lipoprotein [2, 9]. Istnieje wiele czynników regulujących wydzielanie greliny (tab. 1) i wpływających na ekspresję mRNA dla GHS-R (tab. 2).

Mechanizm działania związków pobudzających wydzielanie hormonu wzrostu

Zwiążanie greliny z receptorem prowadzi do aktywacji kinazy białkowej C (PKC, *protein kinase C*) oraz fosfolipazy C, która hydrolizuje 4,5-difosforan fosfatydyloinozytolu (PIP₂, *phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate*) do diacyloglicerolu (DAG, *diacylglycerol*) i inozytolotrifosforanu (IP₃). Zmiany te powodują wzrost stężenia wewnątrzkomórkowego wap-

Tabela 1. Regulacja wydzielania greliny [2]

Table 1. Regulation of ghrelin secretion [2]

Nasilenie	Hamowanie
Głodzenie, mały wskaźnik ciała	Przyjmowanie pokarmu, duży wskaźnik masy ciała
Leptyna	Glukoza
Hormon uwalniający hormon wzrostu	Insulina
Hormony tarczycy	Somatostatyna
Testosteron	Hormon wzrostu
Układ przywspółczulny	Wydzielanie hormonu wzrostu; grelina; PYY ₃₋₃₆ ; Urocortin-1

Tabela 2. Regulacja ekspresji mRNA dla GHS-R [2]

Table 2. Regulation of GHS-R mRNA expression [2]

Nasilenie	Hamowanie
Niedobór hormonu wzrostu	Leczenie hormonem wzrostu
Agoniści GHRH	Podawanie związków pobudzających wydzielanie hormonu wzrostu
Glikokortykosteroidy	
Estrogeny	
Hormony tarczycy	

GHRH (*growth hormone releasing hormone*) — hormon uwalniający hormon wzrostu

nia. Wydaje się, że cykliczny adenosynomonofosforan (cAMP, *cyclic adenosine monophosphate*) nie odgrywa istotnej roli w transmisji sygnału z GHS-R. Wykazano jednak, że peptyd uwalniający hormon wzrostu 6 (GHRP-6, *growth hormone releasing peptide 6*) powodował wzrost cAMP, ale tylko przy jednoczesnym zastosowaniu z hormonem uwalniającym hormon wzrostu (GHRH, *growth hormone-releasing hormone*). Dotychczas nie poznano mechanizmu synergizmu pomiędzy GHS i GHRH [2].

Grelina a wydzielanie hormonu wzrostu

Grelina silnie pobudza wydzielanie hormonu wzrostu (GH, *growth hormone*) z komórek przedniego płata przysadki, działając synergistycznie z GHRH. W badaniach przeprowadzonych wśród zdrowych ochotników obserwowano zależną od dawki odpowiedź ze strony GH na podawanie greliny w dawkach 0,2–5 µg/kg mc. Podanie greliny w bolusie (1 µg/kg mc.) u osób z niedoborem hormonu wzrostu (GHD, *growth hormone deficiency*) wiąże się z większą odpowiedzią w zakresie wyrzutu GH niż wykonanie standardowych testów, w tym uznawanego za metodę referencyjną testu hipoglikemii insulinowej (ITT, *insulin-tolerance test*) [2, 4, 10]. Poza specyficznym pobudzaniem wydzielania GH grelina posiada także inne właściwości, których w pełni nie poznano (tab. 3).

Wpływ na układ sercowo-naczyniowy i działanie hemodynamiczne

Grelina jest syntezowana i wydzielana przez kardiomiocyty *in vitro* [11, 12]. Ponadto w sercu i aorcie stwierdzono obecność mRNA dla GHS-R1a [6, 7, 11]. Znacząca ilość miejsc wiążących znakowany peptydowy analog GHS (hexarelinę) stwier-

Tabela 3. Działanie greliny [2]**Table 3.** Effects of ghrelin [2]

Wydzielanie hormonu wzrostu	↑
Wydzielanie hormonu kortykotropowego i kortyzolu	↑
Wydzielanie prolaktyny	↑
Apetyt	↑
Metabolizm węglowodanów	↑ ↓
Motoryka żołądka	↑
Odpowiedź immunologiczna*	
Sen	↑
Kości*	
Serce (działanie inotropowe)	↑
Szerokość naczyń	↑
Proliferacja komórkowa	↑ ↓
Autonomiczny układ nerwowy	
Termoregulacja	↓

↑ — pobudzanie; ↓ — hamowanie; ↑ ↓ — pobudzanie i/lub hamowanie;
*prawdopodobnie za pośrednictwem hormonu wzrostu

dzono w obrębie miokardium szczurzego [13, 14] oraz w różnych częściach układu sercowo-naczyniowego człowieka (przedsionki, komory serca, aorta, naczynia wieńcowe, naczynia szyjne, wsierdzie, żyła główna), liczba ich była znacznie większa niż liczba takich miejsc w przysadce [15]. Co ciekawe, miejsca te nie wykazywały powinowactwa do niepeptydowych analogów GHS (np. MK-0677), a nawet greliny, co sugeruje, że nie są to klasyczne GHS-R [14].

Warto podkreślić, że sercowo-naczyniowe działanie greliny i syntetycznych GHSs różni się. W przeciwieństwie do syntetycznych GHSs grelina w niewielkim stopniu chroni serce szczura przed niekorzystnym wpływem niedokrwienia [16], co sugeruje, że syntetyczne GHSs działają poprzez wiązanie się i aktywację receptorów swoistych dla peptydowych analogów GHSs [15]. Niewielki wpływ greliny, która wiąże się swoicie z GHS-R1a, zdaje się potwierdzać dodatkowo występowanie innego receptora [9, 14, 15, 17]. Dotychczas wykazano, że posiada on masę cząsteczkową wynoszącą 84 kDa, nie wykazuje homologii z GHS-R1a, a jego struktura aminokwasowa przypomina strukturę CD36, czyli wielofunkcyjnego receptora znanego również jako glikoproteina IV [9].

Grelina a hormon wzrostu oraz insulinopodobny czynnik wzrostu

W poprzednich doniesieniach wskazywano korzystny efekt GH oraz insulinopodobnego czynni-

ka wzrostu typu 1 (IGF-1, *insulin-like growth factor-1*) na układ sercowo-naczyniowy [18]. Stwierdzono bowiem, że zarówno GH, jak i IGF-1 poprawiają czynność lewej komory [19, 20]. Jednocześnie IGF-1 stymuluje powstawanie tlenku azotu (NO), przez co powoduje rozszerzenie naczyń [21]. Wydaje się więc, że korzystny wpływ greliny i GHSs na układ sercowo-naczyniowy może wynikać ze zwiększenia stężeń tych związków. W wielu doniesieniach jednak kwestionuje się te przypuszczenia. U ludzi dotętnicze podanie greliny w sposób zależny od dawki zwiększa przepływ w naczyniach przedramienia pomimo niezmiennych stężeń IGF-1, a dodanie inhibitora syntazy NO nie wpływa na działanie greliny [22]. Ponadto podawanie GHSs szczurom po usunięciu podwzgórza oraz osobom z niedoborem GH wiązało się również z poprawą czynności serca [23–25], co sugeruje nie tylko pośredni wpływ greliny i/lub GHS (poprzez stymulację GH), ale także bezpośredni — w wyniku oddziaływań ze swoistym receptorem [26–31].

Grelina a miażdżycza

W ostatnich doniesieniach wskazywano na związek pomiędzy greliną a rozwojem miażdżycy [32]. Udowodniono, że grelina może być naturalnym antagonistą działań endoteliny-1 [33] — związku będącego czynnikiem naczynioskurczowym i mającego znaczenie w rozwoju miażdżycy [34, 35]. Zwiększona gęstość receptorów dla greliny występuje w zmienionych miażdżycowo naczyniach krążenia wieńcowego i naczyniach obwodowych [36, 37]. Sugeruje się, że jest to mechanizm kompensacyjny spowodowany zwichnięciem światła zmienionej miażdżycowo tętnicy [33, 36, 37], jednak w celu pełnego wyjaśnienia roli greliny w rozwoju miażdżycy konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań.

Grelina a przepływ wieńcowy

W badaniach przeprowadzonych na szczurach podawanie dużych farmakologicznych dawek peptydowych analogów GHSs powodowało wyraźny przejściowy skurcz naczyń wieńcowych [9, 12, 14]. Jednak u młodych szczurów z wybiórczym niedoborem GH podawanie hexareliny zapobiegało niedokrwinnemu uszkodzeniu mięśnia sercowego [16, 25, 26, 28] i wiązało się z normalizacją wydzielania prostacykliny oraz aktywności angiotensyny II [4, 28]. Podobne wyniki uzyskano w badaniach przeprowadzonych na dorosłych szczurach — hexarelina zapobiegała wystąpieniu zjawiska tzw. ogłuszenia mięśnia sercowego [38]. Ponadto,

14-dniowe podawanie peptydu uwalniającego hormon wzrostu 2 (GHRP-2, *growth hormone releasing peptide*) zapobiegało rozwinięciu się rozkrzewowej dysfunkcji mięśnia sercowego w modelu niedokrwienie-reperfuzja u królików i efekt ten nie zależał od stopnia przepływu wieńcowego oraz osoczowego stężenia GH i IGF-1 [31]. Uważa się, że ogłuszenie mięśnia sercowego może być wywołane zbyt dużym ładunkiem wapnia wewnątrzkomórkowego. Z tego punktu widzenia przewlekłe podawanie GHRP-2, indukując drogi wychwytu nadmiaru wapnia, mogłoby zapobiegać nadmiernemu obciążeniu wapniem w momencie wystąpienia zjawisk niedokrwienia i reperfuzji [2, 31]. Efekt ten wydaje się mieć implikacje kliniczne: wskazuje na możliwość zastosowania greliny i/lub jej analogów szczególnie w okresie przygotowywania pacjentów do operacji kardiochirurgicznych [31].

Inotropowe działanie związków pobudzających wydzielanie hormonu wzrostu

Wykazano, że hexarelina zwiększa objętość oraz frakcję wyrzutową i obniża opór obwodowy w modelu zawału serca wywołanego podwiązaniem lewej tętnicy wieńcowej u 4-tygodniowych szczurów [2]. Dodatni wpływ na kurczliwość mięśnia sercowego zaobserwowano także w innych badaniach po zastosowaniu doustnego analogu GHSs, CP-424,391 [39]. Chociaż nie wyjaśniono w pełni mechanizmu inotropowego wpływu GHSs, sugeruje się, że istotne znaczenie ma zwiększanie kurczliwości mięśni brodawkowatych przez działanie na komórki śródbłonna i/lub zakończenia nerwowe [40]. W badaniach *in vitro* przeprowadzonych na świnkach morskich (*guinea pigs*) Bedendi i wsp. [41] stwierdzili jednak ujemny inotropowy wpływ greliny na mięśnie brodawkowate, sugerując, że dodatni efekt inotropowy *in vivo* zależy w głównej mierze od działania naczyniorozszerzającego greliny, a nie od bezpośredniego inotropowego wpływu na serce.

Przewlekłe podawanie greliny poprawia kurczliwość serca u szczurów z GHD i z przewlekłą niewydolnością serca oraz zapobiega wystąpieniu zjawiska remodelingu lewej komory w przebiegu wyniszczenia, a ponadto redukuje systemowy opór naczyniowy [42, 43].

Hexarelina, acylowana grelina, a nawet nieacylowana grelina (uważana do niedawna za formę nieaktywną) zapobiegają wystąpieniu, indukowanej przez doksorubicynę czy ligand FAS, apoptozy w hodowanych *in vitro* H9c2 kardiomiocytach i komórkach śródbłonna, [44, 45]. Działanie to odbywa się

prawdopodobnie poprzez fosforylację reszt tyrozynowych białek wewnątrzkomórkowych oraz aktywację ERK1/2 (*extracellular-signal-regulated kinase-1 and 2*) i kinazy białkowej B/AKT [45]. Ponieważ nieacylowana grelina nie aktywuje GHS-R1a, obserwacje te stanowią kolejny dowód potwierdzający istnienie innych swoistych miejsc wiążących GHSs w obrębie serca [4].

W badaniach przeprowadzonych wśród ludzi wykazano wzrost frakcji wyrzutowej lewej komory po podaniu GHSs i greliny [27, 43, 46]. Zarówno u zdrowych ochotników, jak i u osób z GHD syntetyczne pochodne GHSs powodowały zwiększenie wartości frakcji wyrzutowej, nie zmieniając końcoworozkurczowej objętości lewej komory, wartości średniego ciśnienia tętniczego, ani częstości pracy serca, nawet u pacjentów z niedokrwinną kardiomiopatią zastoinową [27, 28, 31, 47]. Jednak w ostatnim doniesieniu Janssen i wsp. [48] nie wykazały żadnego wpływu greliny (dożylny bolus w dawce 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$) na parametry sercowe u osób z niedoborem hormonu wzrostu.

Grelina a wartość ciśnienia tętniczego

Podanie GHSs i greliny powoduje efekt hipotensyjny, który nie zależy od oddziaływań GHSs na układ GH-IGF-1 oraz syntezy tlenu azotu [22, 33]. Lin i wsp. [50] wykazali, że efekt hipotensyjny greliny wiąże się z jej ośrodkowym oddziaływaniem w obrębie *nucleus solitarius*, w którym peptyd ten hamuje aktywność współczulną. W badaniach przeprowadzonych wśród zdrowych ochotników Nagaya i wsp. [46] wykazali, że dożylny bolus greliny w dawce 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc. powoduje spadek wartości średniego ciśnienia tętniczego i wzrost objętości wyrzutowej. Z kolei Enomoto i wsp. [46] nie stwierdzili zmian wartości ciśnienia tętniczego po podskórnym podaniu greliny w dawkach: 1, 5, i 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc.

Grelina a praktyka kliniczna

W wielu przypadkach u chorych z przewlekłą niewydolnością serca (CHF, *chronic heart failure*) obserwuje się znaczne wyniszczenie organizmu, w piśmiennictwie określane jako *cardiac cachexia* [50]. Jest ono skutkiem zbyt małego poboru składników żywnościowych oraz zmian metabolicznych (nadmierny katabolizm ze zwiększonym wydatkowaniem energii) [51]. Zastosowanie greliny może mieć znaczenie w przyszłym leczeniu zespołu wyniszczenia [52]. Dotychczasowe badania, niestety przeprowadzone jedynie na zwierzętach, wydają się wskazywać na takie zastosowanie tego peptydu. Szczu-

ry w stadium skrajnej CHF z wyniszczeniem otrzymujące placebo nie przybierały na wadze, w przeciwieństwie do zwierząt otrzymujących grelinę [53]. Zjawisko to jest spowodowane wywoływaniem przez grelinę dodatniego bilansu energetycznego i przyrostu masy ciała poprzez działanie bezpośrednie (pobudzanie apetytu, zmniejszone utlenianie tłuszczów a zwiększone węglowodanów, zmniejszone wydatkowanie energii) oraz pośrednie (zwiększona synteza i uwalnianie GH oraz IGF-1) [2, 4].

Wydaje się, że korzystne działania hemodynamiczne greliny stanowią dodatkowy argument dla jej stosowania w terapii chorych z CHF. Dożylny wlew greliny (0,1 µg/kg/min) u pacjentów z CHF powodował znaczące obniżenie średnich wartości ciśnienia tętniczego i zwiększenie objętości wyrzutowej, nie zmieniając przy tym częstości pracy serca ani średniej wartości ciśnienia w tętnicy płucnej [54]. Ponadto zastosowanie greliny powodowało istotny (15-krotny) wzrost stężenia GH [54]. Korzystny wpływ greliny na wskaźniki sercowe w tym badaniu wiązano zatem z jej działaniem wazodylacyjnym i inotropowym działaniem GH [54].

U niektórych chorych z CHF [42, 43], jak i w innych stanach przebiegających z ujemnym bilansem energetycznym [2, 4] obserwowano jednak podwyższone stężenia greliny. Dotychczas nie znaleziono

wytłumaczenia dla tych obserwacji, stanowiących prawdopodobnie mechanizm modulacyjny w przebiegu zachwiania równowagi w zakresie procesów anabolicznych i katabolicznych [42].

Podsumowanie

Grelina jest stosunkowo niedawno odkrytym hormonem i dotychczas w pełni nie poznano efektów jej działania biologicznego. Oprócz niewątpliwego wpływu na wydzielanie hormonu wzrostu peptyd ten wykazuje także inne działania, w tym także pozaendokrynne. Obecnie duże znaczenie przywiązuje się do udziału tego peptydu w regulacji homeostazy energetycznej organizmu, a ostatnio coraz częściej także w rozwoju cukrzycy i insulinooporności. Ponadto wskazuje się na grelinę i jej analogi jako czynniki kardio- i wazoaktywne, o potencjalnych korzystnych oddziaływaniach w różnych schorzeniach kardiologicznych. Podawanie greliny u chorych z CHF wydaje się mieć znaczenie terapeutyczne. Wiadomo jednak, że peptyd ten ma krótki okres półtrwania, zatem być może niepeptydowe analogi greliny znajdą zastosowanie w praktyce klinicznej, tym bardziej, że są one aktywne także po podaniu doustnym. Ostateczne wyjaśnienie tych kwestii wymaga jednak przeprowadzenia dalszych badań.

Streszczenie

Grelina jest 28-aminokwasowym peptydem wydzielanym przez komórki śluzówki żołądka, który silnie stymuluje łaknienie. Wyniki badań wskazują na możliwy udział greliny w patogenezie otyłości, anorexia nervosa oraz wyniszczenia występującego w ciężkich chorobach ogólnoustrojowych. Natomiast w najnowszych doniesieniach wskazuje się na związek grelinemii ze stopniem insulinooporności oraz częstością występowania cukrzycy typu 2 i nadciśnienia tętniczego. W pracy przedstawiono budowę, występowanie i mechanizmy działania greliny z uwzględnieniem jej znaczenia w regulacji czynności układu sercowo-naczyniowego. (Folia Cardiol. 2005; 12: 531–537)

grelina, efekty sercowo-naczyniowe

Piśmiennictwo

1. Kojima M., Hosoda H., Date Y. i wsp. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999; 402: 656–660.
2. Korbonski M., Goldstone A.P., Gueorguiev M., Grossman A.B. Ghrelin — a hormone with multiple functions. *Front. Neuroendocrinol.* 2004; 25: 27–68.
3. Lucidi P., Murdolo G., DiLoreto C. i wsp. Meal intake similarly reduces circulating concentrations of octanoyl and total ghrelin in humans. *J. Endocrinol. Invest.* 2004; 27: 12–15.
4. Van der Lely A.J., Tschöp M., Heiman M.L., Ghigo E. Biological, physiological, pathophysiological, and pharmacological aspects of ghrelin. *Endocr. Rev.* 2004; 25: 426–457.
5. Jeon T.Y., Lee S., Kim H.H. i wsp. Changes in plasma ghrelin concentration immediately after gastrec-

- tomy in patients with early gastric cancer. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89: 5392–5396.
6. Nagaya N., Kojima M., Uematsu M. i wsp. Hemodynamic and hormonal effects of human ghrelin in healthy volunteers. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2001; 280: R1483–R1487.
 7. Gnanapavan S., Kola B., Bustin S.A. i wsp. The tissue distribution of the mRNA of ghrelin and subtypes of its receptor, GHS-R, in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87: 2988–2991.
 8. Benso A., Broglio F., Marafetti L. i wsp. Ghrelin and synthetic growth hormone secretagogues are cardioactive molecules with identities and differences. *Semin. Vasc. Med.* 2004; 4: 107–114.
 9. Bodart V., Febbraio M., Demers A. i wsp. CD36 mediates the cardiovascular action of growth hormone-releasing peptides in the heart. *Circ. Res.* 2002; 90: 844–849.
 10. Aimeratti G., Baffoni C., Broglio F. i wsp. Endocrine responses to ghrelin in adult patients with isolated childhood-onset growth hormone deficiency. *Clin. Endocrinol. (Oxf)* 2002; 56: 765–771.
 11. Iglesias M.J., Pineiro R., Blanco M. i wsp. Growth hormone releasing peptide (ghrelin) is synthesized and secreted by cardiomyocytes. *Cardiovasc. Res.* 2004; 62: 481–488.
 12. Pemberton C.J., Tokola H., Bagi Z. i wsp. Ghrelin induces vasoconstriction in the rat coronary vasculature without altering cardiac peptide secretion. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2004; 287: H1522–H1529.
 13. Ong H., McNicoll N., Escher E. i wsp. Identification of a pituitary growth hormone-releasing peptide (GHRP) receptor subtype by photoaffinity labeling. *Endocrinology* 1998; 139: 432–435.
 14. Bodart V., Bouchard J.F., McNicoll N. i wsp. Identification and characterisation of a new growth hormone-releasing peptide receptor in the heart. *Circ. Res.* 1999; 85: 796–802.
 15. Papotti M., Ghe C., Cassoni P. i wsp. Growth hormone secretagogue binding sites in peripheral human tissues. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000; 85: 3803–3807.
 16. Torsello A., Bresciani E., Rossoni G. i wsp. Ghrelin plays a minor role in the physiological control of cardiac function in the rat. *Endocrinology* 2003; 144: 1787–1792.
 17. Ong H., Bodart V., McNicoll N., Lamontagne D., Bouchard J.F. Binding sites for growth hormone-releasing peptide. *Growth Horm. IGF Res.* 1998; 8 (supl. B): 137–140.
 18. Fazio S., Sabatini D., Capaldo B. i wsp. Preliminary study of growth hormone in the treatment of dilated cardiomyopathy. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334: 809–814.
 19. Cittadini A., Grossman J.D., Napoli R. i wsp. Growth hormone attenuates early left ventricular remodeling and improves cardiac function in rats with large myocardial infarction. *Am. J. Coll. Cardiol.* 1997; 29: 1109–1116.
 20. Bisi G., Podio V., Valetto M.R. i wsp. Radionuclide angiographic evaluation of the cardiovascular effects of recombinant human IGF-I in normal adults. *Eur. J. Endocrinol.* 1999; 140: 322–327.
 21. Boger R.H., Skamira C., Bode-Boger S.M., Brabant G., von zur Muhlen A., Frolich J.C. Nitric oxide may mediate the hemodynamic effects of recombinant growth hormone in patients with acquired growth hormone deficiency; a double-blind, placebo-controlled study. *J. Clin. Invest.* 1996; 98: 2706–2713.
 22. Okumura H., Nagaya N., Enomoto M., Nakagawa E., Oya H., Kangawa K. Vasodilatory effect of ghrelin, an endogenous peptide from the stomach. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2002; 39: 779–783.
 23. Bisi G., Podio V., Valetto M.R. i wsp. Acute cardiovascular and hormonal effects of GH and hexarelin, a synthetic GH-releasing peptide, in humans. *J. Endocrinol. Invest.* 1999; 22: 266–272.
 24. Broglio F., Benso A., Valetto M.R. i wsp. Growth hormone-independent cardiotropic activities of growth hormone-releasing peptides in normal subjects, in patients with growth hormone deficiency, and in patients with idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy. *Endocrine* 2001; 14: 105–108.
 25. Locatelli V., Rossoni G., Schweiger F. i wsp. Growth hormone-independent cardioprotective effects of hexarelin in the rat. *Endocrinology* 1999; 140: 4024–4031.
 26. Berti F., Müller E.E., De Gennaro Colonna V., Rossoni G. Hexarelin exhibits protective activity against cardiac ischaemia in hearts from growth hormone-deficient rats. *Growth Horm. IGF Res.* 1998; 8: 149–152.
 27. Bisi G., Podio V., Valetto M.R. i wsp. Cardiac effects of hexarelin in hypopituitary adults. *Eur. J. Pharmacol.* 1999; 381: 31–38.
 28. De Gennaro Colonna V., Rossoni G., Bernareggi M., Müller E.E., Berti F. Cardiac ischemia and impairment of vascular endothelium function in hearts from growth hormone-deficient rats: protection by hexarelin. *Eur. J. Pharmacol.* 1997; 334: 201–207.
 29. Rossoni G., Locatelli V., Colonna V.D., Muller E.E., Berti F. Hexarelin, a growth hormone secretagogue, protects the isolated rat heart from ventricular dysfunction produced by exposure to calcium-free medium. *Pharmacol. Res.* 2000; 42: 129–136.
 30. Tivesten A., Bollano E., Caidahl K. i wsp. The growth hormone secretagogue hexarelin improves cardiac function in rats after experimental myocardial infarction. *Endocrinology* 2000; 141: 60–66.

31. Weekers F., Van Herck E., Isgaard J., Van der Berghe G. Pretreatment with growth hormone-releasing peptide-2 directly protects against the diastolic dysfunction of myocardial stunning in an isolated, blood-perfused rabbit heart model. *Endocrinology* 2000; 141: 3993–3999.
32. Katugampola S.D., Pallikaros Z., Davenport A.P. [125I-His(9)]-ghrelin, a novel radioligand for localizing GHS orphan receptors in human and rat tissue: up-regulation of receptors with atherosclerosis. *Br. J. Pharmacol.* 2001; 134: 143–149.
33. Wiley K.E., Davenport A.P. Comparison of vasodilators in human internal mammary artery: ghrelin is a potent physiological antagonist of endothelin-1. *Br. J. Pharmacol.* 2002; 136: 1146–1152.
34. Dashwood M.R., Tsui J.C. Endothelin-1 and atherosclerosis: potential complications associated with endothelin-receptor blockade. *Atherosclerosis* 2002; 160: 297–304.
35. D’Uscio L.V., Barton M., Shaw S., Luschnier T.F. Endothelin in atherosclerosis: importance of risk factors and therapeutic implications. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2000; 35 (supl. 2): 55–59.
36. Katugampola S.D., Maguire J.J., Kuc R.E., Wiley K.E., Davenport A.P. Discovery of recently adopted orphan receptors for apelin, urotensin II, and ghrelin identified using novel radioligands and functional role in the human cardiovascular system. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2002; 80: 369–374.
37. Katugampola S.D., Kuc R.E., Maguire J.J., Davenport A.P. G-protein-coupled receptors in human atherosclerosis: comparison of vasoconstrictors (endothelin and thromboxane) with recently orphanized (urotensin-II, apelin and ghrelin) receptors. *Clin. Sci.* 2002; 103 (supl. 1): 171S–175S.
38. Rossoni G., de Gennaro Colonna V., Bernareggi M., Polvani G.L., Muller E.E., Berti F. Protectant activity of hexarelin or growth hormone against postischemic ventricular dysfunction in hearts from aged rats. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1998; 32: 260–265.
39. King M.K., Gay D.M., Pan L.C. i wsp. Treatment with a growth hormone secretagogue in a model of developing heart failure: effects on ventricular and myocyte function. *Circulation* 2001; 103: 308–313.
40. Bedendi I., Gallo M.P., Malan D., Levi R.C., Alloatti G. Role of endothelial cells in modulation of contractility induced by hexarelin in rat ventricle. *Life Sci.* 2001; 69: 2189–2201.
41. Bedendi I., Alloatti G., Marcantoni A. i wsp. Cardiac effects of ghrelin and its endogenous derivatives des-octanoyl ghrelin and des-Gln(14)-ghrelin. *Eur. J. Pharmacol.* 2003; 476: 87–95.
42. Nagaya N., Uematsu M., Kojima M. i wsp. Elevated circulating level of ghrelin in cachexia associated with chronic heart failure: relationships between ghrelin and anabolic/catabolic factors. *Circulation* 2001; 104: 2034–2038.
43. Nagaya N., Kangawa K. Ghrelin improves left ventricular dysfunction and cardiac cachexia in heart failure. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2003; 3: 146–151.
44. Filigheddu N., Fubini A., Baldanzi G. i wsp. Hexarelin protects H9c2 cardiomyocytes from doxorubicin-induced cell death. *Endocrine* 2001; 14: 113–119.
45. Baldanzi G., Filigheddu N., Cutrupi S. i wsp. Ghrelin and des-acyl ghrelin inhibit cell death in cardiomyocytes and endothelial cells through ERK1/2 and PI 3-kinase/AKT. *J. Cell. Biol.* 2002; 159: 1029–1037.
46. Enomoto M., Nagaya N., Uematsu M. i wsp. Cardiovascular and hormonal effects of subcutaneous administration of ghrelin, a novel growth hormone-releasing peptide, in healthy humans. *Clin. Sci. (Londyn)* 2003; 105: 431–435.
47. Imazio M., Bobbio M., Broglio F. i wsp. GH-independent cardiotropic activities of hexarelin in patients with severe left ventricular dysfunction due to dilated and ischemic cardiomyopathy. *Eur. J. Heart Fail.* 2002; 4: 185–191.
48. Janssen J.A., Poldermans D., Hofland L.J. i wsp. There are no acute cardiac effects of a single iv dose of human ghrelin in severe growth hormone deficient patients. *J. Endocrinol. Invest.* 2004; 27: 659–664.
49. Lin Y., Matsumura K., Fukuhara M., Kagiya S., Fujii K., Iida M. Ghrelin acts at the nucleus of the solitary tract to decrease arterial pressure in rats. *Hypertension* 2004; 43: 977–982.
50. Anker S.D., Sharma R. The syndrome of cardiac cachexia. *Int. J. Cardiol.* 2002; 85: 51–66.
51. Mustafa I., Leverve X. Metabolic and nutritional disorders in cardiac cachexia. *Nutrition* 2001; 17: 756–760.
52. Lazarczyk M.A., Lazarczyk M., Grzela T. Ghrelin: a recently discovered gut-brain peptide. *Int. J. Mol. Med.* 2003; 12: 279–287.
53. Nagaya N., Uematsu M., Kojima M. i wsp. Chronic administration of ghrelin improves left ventricular dysfunction and attenuates development of cardiac cachexia in rats with heart failure. *Circulation* 2001; 104: 1430–1435.
54. Nagaya N., Miyatake K., Uematsu M. i wsp. Hemodynamic, renal, and hormonal effects of ghrelin infusion in patients with chronic heart failure. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86: 5854–5859.

